

ONCOLOGÍA EL GEN SUPRESOR SMARCA4 ESTÁ INACTIVO EN EL TEJIDO DE LOS TUMORES PRIMARIOS DE PULMÓN

Identifican en pacientes un nuevo gen implicado en el cáncer de pulmón

→ Un estudio realizado por investigadores del grupo de Genes y Cáncer del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (Idibell), en

Barcelona, ha identificado por primera vez en tejido tumoral primario de pacientes con cáncer de pulmón la mutación del gen SMARCA4, también conocido como BRG1.

■ **Karla Islas Pieck** Barcelona
El gen SMARCA4 está mutado en el tejido de los tumores primarios de cáncer de pulmón, según se desprende de un estudio realizado con muestras de pacientes que ha realizado el grupo de Genes y Cáncer del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (Idibell), en Barcelona.

Este gen, también conocido como BRG1, es el que en condiciones normales permite introducir una proteína que frena el desarrollo tumoral en los pacientes con cáncer de pulmón, según ha explicado a DIARIO MÉDICO la investigadora Montse Sánchez-Céspedes, coordinadora de este trabajo que se publica el último número de la revista *Human Mutation*.

La investigación ha contado con la colaboración de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid (CNIO), del Hospital Virgen de La Arrixaca, de Murcia, del Hospital Universitario Madrid Sanchinarro y del Instituto Nacional de Bioinformática de Madrid, y ha contado con la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación y de la Asociación Española Contra el Cáncer.

Uno de los aspectos más novedosos de este trabajo consiste en que se ha realizado mediante una técnica



Octavio Romero, Sandra Castillo, Montse Sánchez-Céspedes, Salvador Rodríguez-Nieto, Eva Pros, Ester Bonastre, Albert Coll, Rosana Gonçalves, Pol Giménez y Niccolo Mariani.

En condiciones normales, el gen SMARCA4 o BRG1 permite introducir una proteína que frena el desarrollo tumoral en el cáncer de pulmón

de cribado masivo que permite detectar mutaciones de forma más precisa con sólo un 2 por ciento de células alteradas en la muestra, a diferencia de la técnica convencional que requiere la presencia de, como mínimo, un 10 por ciento para poderlas identificar.

La mutación del gen SMARCA4 representa la cuarta causa en frecuencia

de tumor de pulmón no microcítico, que supone el 80 por ciento de todos los cánceres que afectan a este órgano respiratorio. Otros trabajos previos de este mismo grupo de científicos ya habían detectado esta alteración genética *in vitro*, en cultivos celulares, pero es la primera vez que se consigue identificar en muestras de pacientes.

El primer firmante de la investigación, Salvador Rodríguez-Nieto, ha destacado que la identificación de este gen en muestras tumorales de pacientes es importante para desarrollar nuevos fármacos en el futuro: "La restauración de la función del gen alterado permite revertir el proceso tumoral, cosa

Están en marcha nuevos estudios que buscan restituir la función de este gen en líneas que no lo tienen para ver qué les pasa a las células

que lo convierte en una diana terapéutica muy prometedora".

Próximos pasos

Aunque el cáncer de pulmón es uno de los más estudiados a nivel genético, todavía falta mucho camino por recorrer para poder identificar todos los genes que intervienen en la aparición y la progresión de la en-

fermedad.

Sánchez-Céspedes ha indicado que "ahora es difícil saber con precisión la relevancia porque todavía hay que comprender la función del complejo en el que actúa este gen, pero una vez que se conozca con detalle sabremos si tendrá utilidad como diana terapéutica".

A raíz de tales hallazgos, estos científicos han puesto en marcha nuevos estudios que van en la misma línea de trabajo; "ahora lo que estamos haciendo es restituir la función de este gen en líneas que no lo tienen y ver qué les pasa a las células, cómo responden a diferentes tratamientos, por ejemplo el ácido retinoico o los corticoides".

Además, uno de los puntos que se están analizando es ver de qué forma actúan las células cuando recuperan la función normal del gen mutado. "También estamos realizando ensayos en ratones a los que les inyectamos células tumorales que no tienen este gen y les restituirnos el gen para ver qué pasa". Aunque todavía no se tienen los resultados definitivos del experimento, los datos preliminares sugieren que estos animales presentan menos tumores.

Otra de las hipótesis que se barajan según los indicios disponibles es que el gen SMARCA4 podría estar implicado en el desarrollo de otros tumores, como el de mama y próstata.

GINECOLOGÍA

Un nuevo modelo ayuda a conocer el pronóstico en preeclampsia

■ Redacción

Con seis variables se pueden conocer los factores críticos del pronóstico de la preeclampsia, según un estudio que se publica en el último número de *The Lancet* y que ha sido coordinado por Peter von Dadelszen, del Instituto de Investigación de la Familia de la Universidad British Columbia, en Vancouver, Canadá.

Para llegar a esta conclusión, el citado grupo analizó 34 variables candidatas que fueran predecibles, disponibles, medibles, frecuentes y fidélgas. Así, incluyeron las características demográficas de las madres, su historia médica previa, los síntomas presentes, signos cardiovasculares, análisis de riñón, orina y sangre, y estudios fetales de la frecuencia cardíaca y del peso aproximado.

Utilizaron análisis estadísticos para identificar las variables que predecían el mal pronóstico y construyeron el modelo. Midióron la edad gestacional, el dolor torácico, la disnea, las enzimas hepáticas, el recuento de plaquetas, los niveles de creatinina y los de oxígeno en sangre.

Identificación

El modelo, denominado *fullPiers*, es eficaz para clasificar a las mujeres en categorías de riesgo, lo que facilitará a los clínicos estimar mejor el pronóstico de estas mujeres. "Es importante porque se puede identificar a las mujeres en menos riesgo, por lo que se puede retrasar el parto hasta que llegue casi a término".

En un editorial que acompaña al citado estudio, Gary Darmstadt, del Programa de Salud Global de la Fundación Bill y Melinda Gates, en Seattle, apunta que dicho modelo de predicción es de gran utilidad para el manejo de la preeclampsia y puede servir para mejorar el tratamiento, sobre todo en los países emergentes y en los que aún se encuentran en vías de desarrollo.

GENÓMICA EL GEN DESEMPEÑA UN PAPEL CLAVE EN LA ACTIVACIÓN DE OTROS RELACIONADOS CON EL DESTINO CELULAR

El gen ZRF1 parece ser crucial en el desarrollo embrionario y el cáncer

■ Redacción

El gen ZRF1 desempeña un papel clave en la activación de genes relacionados con el destino celular de las células madre, según se desprende de los resultados de un estudio dirigido por el profesor Icrea Luciano Di Croce, del grupo de Episodios Epigenéticos en Cáncer en el Centro de Regulación Genómica (CRG), de Barcelona.

En el trabajo, que se publica el último número de la revista *Nature*, ha participado también Núria López, de

la Universidad Pompeu Fabra, de Barcelona, además de científicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nagasaki (Japón) y la Universidad de Friburgo (Alemania).

Es importante recordar que durante el desarrollo embrionario las células que se van multiplicando deben decidir qué tipo de células serán en el futuro. Por ejemplo, deben saber si serán neuronas, células musculares o células de la piel. A este nivel, para la célula es tan

importante saber qué ser en el futuro como saber qué no debe ser. Para coordinar y dirigir el destino de cada célula, algunos genes se encargan de activar o desactivar a otros genes que definen su especialización durante el desarrollo y también actúan en la renovación de células para el mantenimiento de tejidos y órganos.

Tal y como se describe en este trabajo, el gen ZRF1 es uno de los responsables de dicha coordinación durante el desarrollo embrionario.

Se trata de un gen muy conservado que se encuentra en muchos organismos.

"Sabíamos que ZRF1 estaba muy presente en las células durante el desarrollo y también en células tumorales alteradas. Ahora sabemos por primera vez que su presencia es imprescindible para el control del destino y la memoria celular", ha comentado Di Croce.

"Cuando ZRF1 está activo, actúa como una máquina quitanieves que abre el camino a la especialización de

la célula apartando a las proteínas que bloqueaban la transcripción de los genes que definirán su destino".

Si el engranaje que controla el destino celular no funciona, esto desencadena problemas en la célula puesto que se convierte en una célula descontrolada. "Ahora que sabemos por qué es importante ZRF1, queremos identificar los genes concretos sobre los que actúa y ver en qué parte del genoma se encuentra", ha añadido Holger Richly, primer autor.